NANOCRYSTAL MANGIFERIN CURCUMIN (NMC) SEBAGAI TERAPI TERBARU MENURUNKAN ANGKA KEMATIAN AKIBAT DIABETES MELITUS TIPE 2 UNTUK MEWUJUDKAN SDGs 2030 DI INDONESIA

KARYA ILMIAH YANG DIAJUKAN UNTUK MENGIKUTI PEMILIHAN MAHASISWA BERPRESTASI TINGKAT NASIONAL

OLEH

ASTIKA

NIM 1611011006

JURUSAN FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS ANDALAS

PADANG

2019

LEMBAR PENGESAHAN

Judul Karya Tulis	: *Nanocrystal Mangiferin Curcumin* (NMC) sebagai Terapi Terbaru Menurunkan Angka Kematian Akibat Diabetes Melitus Tipe 2 untuk Mewujudkan SDGs 2030 di Indonesia
Bidang Karya Tulis	: IPA (Alam dan Formal)
Nama	: Astika
NIM	: 1611011006
Jurusan	: Farmasi
Fakultas	: Farmasi
Universitas	: Universitas Andalas
Dosen Pembimbing	: Lili Fitriani, S.Si., M.Pharm Sc., Apt
NIP/NIDN	: 0017078501

Padang, 15 April 2019

Dosen Pembimbing

Lili Fitriani, S.Si., M.Pharm Sc., Apt

NIP/NIDN. 0017078501

Mahasiswa

Astika

1611011006

Wakil Rektor III Bidang Kemahasiswaan

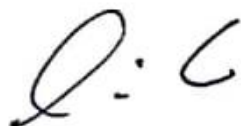
UNIVERSITAS ANDALAS

(Prof. Dr. Ir. Hermansah, MS, M.Sc)

NIP/NIK. 196412251990011001

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Astika
Tempat/Tanggal Lahir : Curup/16 Agustus 1998
Program Studi : S1 Farmasi
Fakultas : Farmasi
Judul Karya Tulis : *Nanocrystal Mangiferin-Curcumin* (NMC) sebagai Terapi Terbaru Menurunkan Angka Kematian Akibat Diabetes Melitus Tipe 2 untuk Mewujudkan SDGs 2030 di Indonesia

Dengan ini menyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang saya sampaikan pada kegiatan Pilmapres ini adalah benar karya saya sendiri tanpa tindakan plagiarisme dan belum pernah diikutsertakan dalam lomba karya tulis.

Apabila di kemudian hari ternyata pernyataan saya tersebut tidak benar, saya bersedia menerima sanksi dalam bentuk pembatalan predikat Mahasiswa Berprestasi.

Padang, 15 April 2019

Mengetahui,

Dosen Pembimbing

Lili Fitriani, S.Si., M.Pharm Sc., Apt

NIP/NIDN. 0017078501

Yang menyatakan

METERAI TEMPEL
5B036AFF052784546
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Astika

1611011006

PRAKATA

Segala puji dan rasa syukur selalu penulis ucapkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penulisan karya tulis ilmiah ini yang berjudul "*Nanocrystal Mangiferin-Curcumin* (NMC) sebagai Terapi Terbaru Menurunkan Angka Kematian Akibat Diabetes Melitus Tipe 2 untuk Mewujudkan SDGs 2030 di Indonesia". Penulisan karya tulis ilmiah ini mendapat berbagai dukungan dari berbagai pihak. Untuk itu penulis menyampaikan rasa hormat dan terima kasih kepada:

1. Orang tua penulis serta keluarga yang telah mendukung penulis dalam segala bentuk dan langkah sebelum dan sesudah penulisan karya tulis ini.

2. Ibu Lili Fitriani, S.Si., M.Pharm Sc., Apt selaku dosen pembimbing yang selalu memberikan masukan dan nasihat terkait penulisan dan pembelajaran selama proses penulisan karya tulis ini.

3. Seluruh dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Andalas atas segala ilmu yang telah diajarkan.

4. Sahabat dan pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang senantiasa mendukung penulis dalam proses penulisan KTI ini.

Dengan segala kerendahan hati, penulis berharap agar KTI ini dapat bermanfaat bagi terwujudnya *Sustainable Development Goals*. Terakhir, segala bentuk kekurangan yang mungkin masih terdapat dalam penulisan merupakan tanggung jawab penulis.

Padang, 15 April 2019

Penulis

Astika

DAFTAR ISI

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR SINGKATAN

AGI	: Alpha-Glukosidase Inhibitor
AMP	: Adenosine Monophosphate
BCS	: Biopharmaceutical Classification System
DM	: Diabetes Melitus
FDC	: Fixed Dose Combination
GLUT	: Glucose Transporter
GSK-3b	: Glycogen Synthase Kinase 3
HbA1c	: Glycated Hemoglobin
HPH	: High Pressure Homogenization
IC50	: Inhibition Concentration 50
IDF	: International Diabetes Federation
Log P	: Koefisien Partisi
NMC	: Nanocrytal Mangiferin-Curcumin
ODA	: Oral Diabetes Agent
PPAR-ϒ	: Proliferator-Activated Receptor Gamma
PEPCK	: Phosphoenolpyruvate Carboxxykinase
ROM	: Reaksi Obat yang Merugikan
SDGs	: Sustainable Development Goals
UN	: United Nation
WHO	: World Health Organization

SUMMARY

One of Indonesia's challenges to face the 3rd point of Sustainable Development Goals (SDGs) "good health and well-being" is the increasing number of non-communicable diseases prevalence, which one of the diseases that lead high morbidity and mortality is diabetes melitus. The estimation of diabetes mellitus patients in Indonesia is about 21 million people in 2030. Thus, one of the SDGs targets is to reduce 1 per 3 premature death caused by non-communicable disease with appropriate treatments.

According to WHO, " diabetes mellitus is a chronic disease caused by inherited and/or acquired deficiency in production of insulin by the pancreas, or by the ineffectiveness of the insulin produced. Such a deficiency results in increased concentrations of glucose in the blood, which in turn damage many of the body's systems, in particular the blood vessels and nerves". There are four types of diabetes mellitus and the most common case is type 2 diabetes (around 90% of all diabetes cases wordwide). The type 2 diabetes is a result of insulin resistence or insufficient insulin production by the pancreas.

The pharmacologycal therapies for type 2 diabetes are anti-diabetics oral or insulin. However consuming these synthetic drugs such as acarbose, metformin or voglibose have been reported having some side effects including, gastrointestinal disorders (diarrhea and flatulance), liver disorder, dizziness, nausea, and vomiting. Therefore, it needs some alternative treatment that offer more safety to the patient, for example, using natural bioactive compounds. Moreover, Indonesia has undoubtedly enormous biodiversity with great potential for drug discovery.

Mangiferin compound from manggo leaves (*Mangifera indica* L.) has anti-diabetic activity through inhibition of α-glucosidase and α-amylase anzyme in the intestine. So that the absorption of glucose will be limited and the concentration blood glucose in blood is decreased. In addition, curcumin compound from turmeric rhizome (*Curcuma longa* L.) also has anti-diabetic activity through inhibition of glycogen synthase-3 beta cause decreasing glucose production in

liver. Curcumin also has activity to increase insulin sensitivity and induce glucose uptake by regulating glucose transporter-2, GLUT-3, and GLUT-4.

The combination of mangiferin and curcumin will likely have same mechanism with the conventional anti-diabetic that has been marketed in fix dose combination, which are metformin and acarbose. Metformin has two mechanisms of decreasing blood glucose both in cell peripheral and liver. In peripheral, metformin increases uptake and utilization of glucose, while it reduces production of glucose in liver. This mechanism is similiar to curcumin. Futhermore, acarbose has same mechanism with mangiferin. Acarbose decreases blood glucose concentration by binding and inhibiting alpha amylase and alpha-gluocside enzymes. The inhibition of these enzymes effects the delay of glucose absorption and lowering of postprandial hyperglycemia. However, mangiferin and curcumin have low solubility in water that cause low bioavailability. So the appropriate drug delivery system is needed to solve the problem of these compounds.

This paper was written with systemic literature review method through searching some scientific journals, books, or articles with the key words; mangiferin; curcumin; diabetes mellitus; and nanocrystal. These data was selected, analyzed, and synthesized to form this scientific paper.

This paper offers nanocrystal as drug delivery system for combination of mangiferin and curcumin (NMC- Nanocrystal Mangiferin-Curcumin), as promising new anti diabetic oral. Drug nanocrystals are crystals with a size less than 1000 nanometers that has crystalline character and composed by 100% drug. There are many advantages by preparing nanocrystal, which are increasing drug solubility, dissolution rate, stability, bioavailability and adhesive to cell mucous. The method that chosen to formulate the combination of mangiferin and curcumin is top down-high pressure homogenization. The principle of this method is by utilizing high pressure to decrease the particle size of drug compound. The result of NMC is powder which need to be reconstituted with solvent or known as NMC suspension reconstitution.

The conclusion for this paper is the combination of mangiferin and curcumin has a potency and synergic pharmacological effect for type 2 diabetes treatment through their mechanisms in intestine and liver. Furthermore, the formulation in nanocrystal preparation will improve some physicochemical properties of these two compounds and make them possible to consume as promising oral anti-diabetic drug.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sustainable Development Goals (SDGs) 2030 atau yang diterjemahkan menjadi Tujuan Pembangunan Berkelanjutan adalah suatu visi komprehensif yang dikeluarkan oleh Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) untuk mencapai dunia yang lebih baik pada tahun 2030 mendatang. Adapun poin tujuan dalam bidang kesehatan tertuang pada SDGs poin ke-3 yaitu kesehatan dan kesejahteraan yang baik. Salah satu targetnya adalah mengurangi angka kematian akibat penyakit tidak menular melalui pencegahan dan perawatan (Depkes, 2016).

Salah satu penyakit tidak menular yang telah menjadi permasalahan kesehatan serius di berbagai negara adalah diabetes melitus (DM). Penyakit ini dikenal sebagai *silent killer disease* yang mengakibatkan tingginya rasio kematian dan kesakitan serta penurunan kualitas hidup pasien (Adisakwattana *et al*., 2011). Diabetes melitus sendiri merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia dan abnormalitas metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang disebabkan oleh penurunan sekresi insulin, penurunan sensitivitas insulin atau keduanya (Dipiro *et al*., 2005).

Menurut data dari WHO, penderita diabetes di dunia meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta di tahun 2014 dengan tingkat prevalensi 8,5% (WHO, 2017). Hal tersebut juga berlangsung di Indonesia, dimana penderita diabetes pada tahun 2017 mencapai angka 10.276.100 juta jiwa dengan tingkat prevalensi 6,7% (International Diabetes Federation, 2018). Indonesia juga menduduki peringkat ke-4 terbesar dengan pertumbuhan penyakit diabetes melitus sebesar 152% atau dari 8.426.000 kasus pada tahun 2000 menjadi 21.257.000 kasus di tahun 2030 (Jean, 2014).

Diabetes melitus dibagi menjadi beberapa jenis yaitu diabetes tipe I, diabetes tipe II, diabetes gestasional dan diabetes tipe lainnya. Adapun DM tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering ditemukan di dunia. Pada orang dewasa, DM tipe 2 terjadi sebanyak 90-95% dari total kasus. Menurut *National Diabetes Fact Sheet 2014*, total prevalensi diabetes di Amerika tahun 2012 adalah

29,1 juta (9,3%). Dari data tersebut, 21 juta merupakan diabetes terdiagnosis dan 8,1 juta jiwa atau 27,8% termasuk kategori diabetes melitus tidak terdiagnosis. *International Diabetes Federation* (IDF) tahun *2012* menyatakan bahwa lebih dari setengah kasus DM di Indonesia (58%) adalah DM tidak terdiagnosis (tidak disadari oleh penderita dan sudah terjadi komplikasi). IDF juga menyatakan bahwa sekitar 382 juta penduduk dunia menderita DM pada tahun 2013 dengan kategori diabetes melitus tidak terdiagnosis adalah 46% (Artanti, 2015).

Terapi farmakologi DM tipe 2 adalah obat antidiabetes oral (OAD) atau insulin. Akan tetapi, penggunaan obat-obat antidiabetes sintetis seperti akarbose, metformin, atau voglibose dilaporkan memiliki efek samping seperti gangguan gastrointestinal (diare dan flatulensi), gangguan hati, pusing, mual dan muntah (van de Laar 2008; Dabhi et al. 2013). Sehingga diperlukan obat alternatif baru yang lebih aman misalnya melalui pemanfaatan komponen bioaktif dari bahan alami.

Peningkatan prevalensi DM tipe 2 dan adanya resistensi obat-obat konvensional menuntut adanya inovasi dalam penatalaksanaannya. Oleh sebab itu, saat ini banyak dilakukan penelitian potensi tanaman obat yang memiliki efek yang sama dengan obat-obat sintetik tersebut, namun efek sampingnya lebih ringan. Apalagi, Indonesia merupakan negara yang kaya akan sumber daya alam dengan tingkat keanekaragaman hayati terbesar ke-3 di dunia setelah Brazil dan Zaire, serta merupakan rumah bagi 10% spesies tumbuhan di dunia (Sukara dan Tobing, 2010). Dengan melihat kekayaan sumber daya alam Indonesia, maka hal ini dapat menjadi potensi yang besar untuk dikembangkan melalui eksplorasi potensi herbal lebih lanjut.

Daun tanaman mangga (*Mangifera Indica* L.) merupakan tanaman yang dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes. Dosis esktrak etanol daun mangga 250 mg/kgBB secara signifikan menurunkan kadar gula darah hewan uji sebesar 59,40% (Mathalaimutoo *et al*., 2012). Kandungan senyawa di dalam daun mangga yang bertanggung jawab terhadap aktivitas antidiabetes adalah mangiferin.

Namun, mangiferin dilaporkan memiliki bioavailabilitas yang rendah akibat kelarutan dan permeabilitas rendah (Khurana *et al*., 2017). Salah satu upaya untuk meningkatkan stabilitas dari mangiferin adalah dengan penggunaan nanoteknologi. Seperti penelitian oleh Samadarsi (2018) yang memformulasikan mangiferin dengan nanoenkapsulasi β- lactoglobulin (β-LG) terbukti dapat meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitas senyawa ini.

Selain itu, tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.) yang banyak tersebar di Indonesia dan telah banyak dibudidayakan oleh masyarakat juga diketahui mempunyai efek antidiabetes dan antiinflamasi (Chuengsamarn, 2012). Adapun senyawa yang berperan dalam aktivitas tersebut adalah kurkumin. Namun, kurkumin juga memiliki beberapa kelemahan yakni tidak stabil dalam kondisi basa, serta kelarutan dan bioavailabilitas yang rendah (Anand *et al.*, 2007). Sama halnya dengan mangiferin, kurkumin juga dapat ditingkatkan stabilitas dan bioavailabilitasnya dengan menggunakan nanoteknologi seperti penelitan yang dilakukan oleh Edityaningrum dan Heni (2015).

Hingga saat ini, belum ada kombinasi mangiferin dan kurkumin dalam formulasi nanoteknologi sebagai terapi DM tipe 2. Atas dasar tersebut, maka perlu adanya inovasi dalam mengkombinasikan kedua senyawa ini. Salah satunya adalah dengan teknologi nanokristal yang diharapkan mampu meningkatkan efek sinergis untuk terapi DM tipe 2. Inovasi ini selanjutnya diberi nama NMC (*Nanocrystal Mangiferin-Curcumin*). Nanokristal diketahui mampu meningkatkan nilai kelarutan jenuh suatu zat, laju disolusi, stabilitas, dan bioavailabilitas senyawa (Keck *et al*., 2013).

1.2 Rumusan Masalah

a. Apakah kombinasi isolat mangiferin dan kurkumin dari daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) berpotensi sebagai agen terapi DM tipe 2 ?

b. Bagaimana proses formulasi NMC nanokristal isolat mengiferin dan kurkumin dari daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) ?
c. Bagaimana mekanisme kerja NMC untuk mengatasi DM tipe 2 ?

1.3 Uraian Singkat mengenai Gagasan Kreatif

Penatalaksanaan DM tipe 2 saat ini yaitu dengan memanfaatkan obat antidiabetika oral seperti golongan guanida (metformin) sebagai lini pertamanya. Namun, pemakaian obat sintesis tersebut dalam jangka waktu lama memberikan efek samping bagi pasien seperti gangguan gastrointestinal (diare dan flatulensi), gangguan hati, pusing, mual dan muntah. Sehingga dibutuhkanlah alternatif baru yang lebih aman, salah satunya adalah memanfaatkan bahan dari alam.

Senyawa mangiferin dari daun mangga (*Mangifera indica* L.) memiliki aktivitas antidiabetes melalui aktivitas penghambatan enzim α-glukosidase dan α-amilase di usus. Sehingga penyerapan glukosa menjadi lebih sedikit dan kadar gula darah pasien menurun. Selanjutnya, senyawa kurkumin yang diperoleh dari rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dilaporkan memilki aktivitas antidiabetes melalui penghambatan pembentukan glukosa di hati.

Jika mangiferin dan kurkumin dikombinasikan, maka kombinasi ini akan memiliki mekanisme kerja yang menyerupai kombinasi obat antidiabetes konvensional yaitu metformin dan akarbose. Sehingga kedua senyawa tersebut berpotensi untuk dikombinasikan. Akan tetapi, baik mangiferin maupun kurkumin memiliki bioavailabilitas dan kelarutan yang rendah. Adapun salah satu cara mengatasinya adalah memilih sistem penghantaran obat yang tepat. Metode nanokristal dipilih dalam karya tulis ini karena mampu meningkatkan nilai kelarutan jenuh suatu zat, laju disolusi, stabilitas, bioavailabilitas senyawa serta meningkatkan daya melekat ke bagian permukaan mukosa sel.

1.4 Tujuan dan Manfaat

1.4.1 Tujuan

1. Tujuan Umum

   Adapun tujuan umum dari penulisan karya ilmiah ini yaitu menggali potensi NMC sebagai solusi terabaru terapi DM tipe 2.

2. Tujuan Khusus

   Adapun tujuan khusus dari penulisan karya ilmiah ini yaitu:

   - Menggali potensi kombinasi isolat mangiferin dan kurkumin dari tumbuhan daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dalam mengobati DM tipe 2.
   - Menguraikan rancangan proses formulasi NMC dari isolat mangiferin dan kurkumin menggunakan metode nanokristal.
   - Memahami mekanisme kerja kombinasi isolat mangiferin dan kurkumin dalam bentuk nanokristal sebagai agen terapi DM tipe 2.

1.4.2 Manfaat :

Adapun hasil karya tulis ini diharapkan dapat memberikan manfaat, antara lain:

1. Bagi Akademisi
   - Menggali potensi kombinasi isolat mangiferin dan kurkumin dari tumbuhan daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) dalam mengatasi DM tipe 2.
   - Memberikan referensi untuk pengembangan terapi DM tipe 2 dengan formulasi nanokristal.
2. Bagi Masyarakat
   - Memberi informasi kepada masyarakat mengenai potensi NMC sebagai terapi diabetes melitus tipe 2.

1.5 Metode Penulisan

Karya tulis ini disusun dengan metode penelitian tinjauan pustaka tersistematis, yaitu dengan meninjau jurnal yang terkait dengan kata kunci. Kata kunci yang digunakan adalah mangiferin, kurkumin, nanokristal, dan diabetes

melitus. Bahan literatur yang digunakan adalah jurnal yang bersumber Scopus®, *Pubmed*, dan *Google Scholar* berupa *original research* dan *review* dengan *evidence-based level* 1A-2C dan artikel yang bersumber dari *World Health Organization* (WHO), *International Diabetes Federation* (IDF), dan *website* Kemenkes. Setelah jurnal diseleksi, data dianalisis dan disintesis lalu disusun menjadi karya tulis ilmiah.

BAB II TELAAH PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kekurangan secara absolut atau relatif dari kerja dan atau sekresi insulin. Gejala yang dikeluhkan pada penderita DM yaitu polidipsia, poliuria, polifagia, penurunan berat badan dan kesemutan (Buraerah, 2010).

DM tipe 2 atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) merupakan 90% dari total kasus DM. Pada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (*insulin resistance*) dan disfungsi sel β. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi *insulin resistance*. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif. Kegemukan sering berhubungan dengan kondisi ini. DM tipe 2 umumnya terjadi pada usia > 40 tahun. Pada DM tipe 2 terjadi gangguan pengikatan glukosa oleh reseptornya tetapi produksi insulin masih dalam batas normal sehingga penderita tidak tergantung pada pemberian insulin (WHO, 2006).

Faktor-faktor penyebab terjadinya DM tipe 2 adalah stress, makan berlebihan, merokok, minuman beralkohol, gangguan sistem saraf dan endokrin, peningkatan kortisol, kelainan sekresi hormon seks, menurunkan konsumsi energi karena kurangnya olahraga, faktor genetik serta penuaan (Kaku, 2010)

Pada kondisi normal, konsentrasi glukosa pada plasma dipertahankan dalam waktu yang singkat. Walaupun banyak dibutuhkan, melalui proses yang signifikan diatur sedemikian rupa agar terjadi keseimbangan antara sensitivitas jaringan terhadap insulin (teruatama di hati) dan sekresi insulin. Namun, pada DM tipe 2 mekanisme ini terganggu karena adanya gangguan pada insulin melalui disfungsi sel β pankreas, dan gangguan kerja insulin melalui resistensi insulin (Holt, 2004).

2.2 Kunyit (*Curcuma longa L.*)

Gambar 1. Rimpang Kunyit

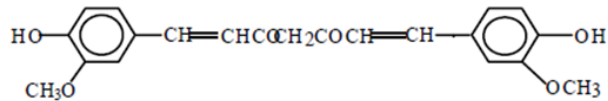
Klasifikasi dari tanaman kunyit ialah :

Kingdom	: Plantae
Subkingdom	: Tracheobionta
Superdivision	: Spermatophyta
Division	: Magnoliophyta
Class	: Lilliopsida
Subclass	: Zingiberidae
Order	: Zingiberales
Family	: Zingiberaceae
Genus	: Curcuma
Species	: *Curcuma longa* L. (Yadav, 2017)

Curcuma longa L *(C.domestica)* merupakan keluarga Zingiberceae. Ramuan yang banyak dibudidayakan di daerah tropis Asia. Rimpangnya disebut kunyit, banyak digunakan untuk memberi warna dan rasa pada makanan. Kunyit dikenal sebagai “Bumbu Emas” serta “Bumbu Kehidupan”, karena kegunaannya yang beragam dan tanpa menimbulkan efek yang merugikan (Sabale, 2013).

Kurkumin merupakan komponen utama yang terdapat didalam *Curcuma longa* L. dengan struktur kimia pada Gambar 2. Kurkumin meleleh pada suhu 176-177 ^{0}C dan menjadi warna merah coklat garam dengan alkali. Kurkumin larut dalam etanol, alkali, keton, asam asetat dan kloroform, dan tidak larut dalam air (Araujo, 2001).

HO—⟨ring⟩—CH=CHCOCH$_2$COCH=CH—⟨ring⟩—OH

CH_3O OCH_3

Gambar 2. Struktur Kimia Kurkumin

Kurkumin adalah senyawa polifenol hidrofobik dengan pigmen kuning alami dan merupakan komponen dari rempah-rempang kunyit. Dan pada dasarnya, bentuk kurkumin berada dalam rentang pH 3-7. Kunyit mengandung 2-5% kurkumin. Beberapa studi invitro menunjukkan bahwa ekstrak kunyit dan kurkumin murni memiliki aktivias biologis yang kuat yakni seperti anti-inflamasi, hepatoprotektif, antivirus, antibakteri, antidepresan, antidiabetes, antitumor, imunomodulator dan sifat gastroprotektif. (Taylor , 2015).

2.3 Daun Mangga (*Mangifera indica L.*)

Gambar 3. Daun Mangga

Kingdom : Plantae

Divisi : Tracheophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Sapindales

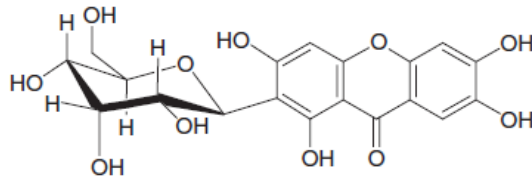
Famili : Anacardiaceae

Genus : Mangifera

Spesies : *Mangifera indica* L. (Dinesh *et al*.,2015).

Tanaman mangga (*Mangifera indica* L.) adalah tanaman yang sudah sangat popular di dunia, berasal dari Asia Tenggara dan merupakan salah satu tanaman yang dibudidayakan di daerah tropis (Whautoz *et al.*, 2007). Secara tradisional, masyarakat banyak memanfaatkan daun mangga untuk mengobati penyakit seperti

leukora, disentri, bronkitis, gangguan tenggorokan, optalmia, asma, laksatif, dan diuretik (Singh *et al*., 2009).

Ekstrak daun mangga dilaporkan mengandung senyawa metabolit sekunder berupa alkaloid , fitosterol, resin, fenol, tanin flavonoid, saponin dan golongan xanton yaitu senyawa mangiferin (Stoilova *et al*., 2005). Hasil penelitian yang dilakukan oleh Syah *et al*., (2015) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun mangga berpotensi sebagai antidiabetes. Mangiferin merupakan senyawa mayor yang ditemukan di bagian daun mangga. Mangiferin memiliki beberapa aktivitas farmakologi seperti antioksidan, analgesik, antidiabetes, antiinflamasi, antitumor, antimikroba dan peningkat stamina atau daya tahan tubuh (Jutiviboonsuk dan Sardsaengjun, 2010).

Gambar 4. Struktur Kimia Mangiferin (Khurana *et al*.,2017).

Mangiferin memiliki bioavailabilitas yang rendah ketika diadministrasikan secara oral karena memiliki kelarutan dalam air yang rendah (1.44 mg/ml), Log P (kofisien partisi) -0.59, P_{eff} 0,27x10^{-4} cm/s dan mengalami *1st pass metabolism* di hati. Sehingga mangiferin digolongkan ke dalam senyawa BCS (*biopharmaceutical classification system*) kelas 4 (kelarutan dan permeabilitas rendah) (Khurana *et al*.,2017)

2.4 Nanokristal

Nanokristal merupakan nanopartikel yang terdiri bahan aktif obat tanpa bahan matriks pembawa dan berada dalam fase kristal dengan ukuran partikelnya kecil dari 1000 nanometer. Pada permukaan partikelnya diselubungi dengan agen penstabil untuk mencegah agregasi *irreversible* (Junyaprasert & Morakul, 2015).

Secara umum, nanokristal dikelompokkan menjadi dua, yaitu *drug nanocrystal* (ukuran partikel >100 nm) dan *ultrafine drug nanocrystal* (ukuran

partikel <100 nm). Partikel dengan ukuran nanometer memiliki luas permukaan yang lebih besar, sehingga memberikan kelebihan tersendiri seperti peningkatan nilai kelarutan jenuh suatu zat, meningkatkan laju disolusi dan meningkatkan daya melekat ke permukaan sel tubuh. Semakin kecil ukuran partikel bahan aktif akan memperluas permukaan partikelnya, maka hal ini akan meningkatkan nilai kelarutan jenuh dari bahan aktif tersebut (Keck, *et al*., 2013).

Dengan terjadinya peningkatan nilai kelarutan jenuh suatu bahan aktif, hal ini tentunya akan meningkatkan laju disolusi dari bahan aktif tersebut. Maka dari itu nanokristal sangat cocok untuk bahan aktif dengan kelarutan yang rendah dalam air dan bahan aktif yang memiliki *narrow absorption window*. Bahan aktif yang memiliki *narrow absorption window* merupakan bahan aktif dengan penyerapan spesifik pada bagian tertentu sistem pencernaan saja (Keck, *et al*., 2013). Dengan peningkatan nilai kelarutan jenuh dan laju disolusi akan meningkatkan bioavailabilitas obat di dalam tubuh.

Umumnya ada 2 tipe pembuatan nanokristal, yaitu *bottom-up process* dan *top-down process*. *Bottom-up process* merupakan proses pembuatan nanokristal yang dimulai dari bahan aktif terlarut dalam bentuk molekul yang kemudian akan mengalami agregasi dengan proses penghilangan pelarut dan proses pengendapan. Sedangkan *top-down process* adalah proses pembuatan nanokristal dengan mengurangi ukuran partikel dari bentuk kasar menjadi bentuk yang lebih halus (Junyaprasert dan Morakul, 2015).

BAB III ANALISIS DAN SINTESIS

3.1 Analisis Permasalahan

Penyakit diabetes mellitus (DM) atau lebih dikenal sebagai penyakit gula oleh masyarakat merupakan suatu penyakit yang ditandai adanya gangguan atau kelainan fungsional tubuh yang menyebabkan peningkatan kadar gula dalam darah melampaui batas normal (Kasper, 2015). Peningkatan kadar gula darah disebabkan oleh penurunan sekresi insulin, penurunan sensitivitas insulin atau keduanya (Dipiro *et al*., 2005). DM ditandai dengan hiperglikemia serta dapat menyebabkan komplikasi seperti retinopati, neuropati, nefropati, dan penyakit jantung (Hsiesh *et al*., 2010).

DM tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering ditemukan di dunia yaitu 90% dari semua total kasus. DM tipe 2 disebabkan oleh berbagai faktor, mulai dari terjadinya resistensi dominan insulin, defisiensi insulin relatif sampai defek sekresi insulin. Selain itu, ada diabetes ini terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (insulin resistance) dan disfungsi sel β. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi *insulin resistance*. WHO, 2006).

DM tipe 2 merupakan suatu penyakit kronis yang memerlukan terapi medis secara berkelanjutan. Adapun terapi farmakologi DM tipe 2 adalah melalui konsumsi obat antidiabetes oral atau injeksi insulin. Metformin dari kelompok biguanida merupakan pengobatan lini pertama diabetes karena memiliki efek antihiperglikemik (Inzucchi, 2012). Akan tetapi, metformin juga dilaporkan menimbulkan reaksi obat yang merugikan (ROM) yaitu berupa efek samping gangguan gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan perut kembung (Riwu et al., 2015). Berdasarkan panduan, jika metformin tidak efektif menurunkan gula darah pasien DM maka dapat ditambahkan dengan agen farmakoterapi komplementer (IDF, 2012). Disamping guanida, α-*glucosidase inhibitor* (AGI) juga berpotensi untuk ODA (*oral diabetes agent*) yang berhubungan dengan berat badan dan parameter kardiovaskular. Akarbose merupakan salah satu obat AGI

yang menghambat pencernaan dan penyerapan karbohidrat sehingga mengurangi hiperglikemia postprandial (Monnier, 2007). Akan tetapi, akarbose juga dilaporkan memiliki efek samping berupa gangguan gastrointestinal antara lain kembung, mual, diare dan flatulensi (Sudha *et al*., 2011).

Penggunaan obat sintesis secara terus menerus memberikan efek yang kurang baik bagi tubuh, sehingga tidak sedikit masyarakat beralih dari obat konvensional menjadi obat berbasis bahan alam atau herbal. Kecenderungan ini terlihat dari maraknya produk herbal yang beredar di pasaran. Selain itu produk herbal dinilai lebih ekonomis dan mudah didapat dari lingkungan sekitar.

Tanaman asli Indonesia yang telah diteliti memiliki efek farmakologis antidiabetes adalah tanaman mangga (*Mangifera indica* L.). Tanaman ini dapat dengan mudah ditemukan di wilayah Indonesia karena tersebar secara merata. Bahkan dalam hal produksi, Indonesia termasuk lima negara terbesar produksi mangga. Namun, pemanfaatannya masih terbatas pada buahnya sedangkan daunnya belum banyak dimanfaatkan. Padahal ekstrak daun mangga dilaporkan memiliki efek sebagai antidiabetes (Jutiviboonsuk dan Sardsaengjun, 2010). Selain itu, tanaman kunyit (*Curcuma longa* L.) yang banyak tersebar di Indonesia dan telah banyak dibudidayakan oleh masyarakat juga diketahui mempunyai efek antidiabetes dan inflamasi (Chuengsamarn, 2012).

3.2 Sintesis

a. Kombinasi Isolat Mangiferin dan Kurkumin dari Rimpang Kunyit (*Curcuma longa* L.) dan Daun Mangga (*Mangifera indica* L.) sebagai Agen Terapi Diabetes Melitus (DM) tipe 2

Berdasarkan penelitian yang telah ada, daun mangga dilaporkan berpotensi menjadi pengobatan alami antidiabetes. Dosis esktrak etanol daun mangga 250 mg/kgBB secara signifikan menurunkan kadar gula darah hewan uji sebesar 59,40% (Mathalaimutoo *et al*., 2012). Mangiferin sebagai senyawa mayor yang terkandung di dalam daun mangga bertanggung jawab terhadap aktivitas

antidiabetes tersebut. Mangiferin dilaporkan menghambat enzim *α-glucose* dan *α-amylase* secara kuat dengan IC_{50} masing-masing 36,84 µg/mL dan 63,57 µg/mL (Sekar *et al*., 2019). Sehingga mangiferin menjadi lebih poten dari pada obat konvensional akarbose yang memiliki mekanisme kerja yang sama (Kulkarni dan Rathod, 2017). Adapun mengontrol kadar glukosa postprandial merupakan strategi dalam pencegahan DM tipe 2 (Yuhao *et al*., 2005).

Sementara itu, rimpang kunyit juga menunjukkan aktivitas sebagai anti diabetes yang diperoleh dari kandungan utamanya yaitu kurkumin. Penggunaan kurkumin pada dosis 300 mg/hari untuk pasien DM tipe 2 menunjukkan adanya penurunan massa tubuh pasien, gula darah puasa, HbA1c, resistensi insulin dan asam lemak bebas (Mancia *et al*., 2017). Kurkumin dilaporkan dapat menurunkan produksi glukosa dari hati, manambah sensitivitas insulin, menginduksi pengambilan glukosa dengan mengatur Glucose transporter-2 GLUT2, GLUT3, dan GLUT4 serta menghambat enzim GSK-3 beta (Shome *et al*., 2016 dan Sovia *et al*., 2011).

Panduan pengobatan DM tipe 2 merekomendasikan agar HbA1c pasien <7% (53mmol/mol) (Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, 2008). Sehingga banyak pasien membutuhkan obat antidiabetes untuk mencapai tingkat glikemik yang direkomendasikan. Metformin (kelompok biguanida) pengobatan lini pertama diabetes karena memiliki efek antihiperglikemik, efek menguntungkan untuk berat badan, risiko yang rendah terhadap hipoglikemia, dan biaya rendah. Berdasarkan panduan, jika metformin tidak efektif menurunkan gula darah pasien diabetes maka dapat ditambah dengan agen farmakoterapi komplementer. Disamping guanida, alpha-glukosidase inhibitor (AGI) juga berpotensi untuk ODA (*oral diabetes agent*). AGI menghambat pencernaan dan penyerapan karbohidrat sehingga mengurangi hiperglikemia postprandial. Ketika AGI ditambahkan ke terapi metformin yang ditoleransi maksimal, AGI secara signifikan dapat menurunkan kadar HbA1c tanpa menyebabkan peningkatan berat badan dan risiko hipoglikemia yang dibandingkan dengan placebo. AGI akarbose dilaporkan dapat mengurangi

kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien gangguan toleransi glukosa DM tipe 2. Karena pengobatan diabetes menggunakan metformin dan AGI tidak meningkatkan berat badan atau risiko hipoglikemia, maka rasional untuk menggunakan kombinasi kedua obat ini untuk mengobati pasien DM tipe 2 yang tidak dapat dikendalikan dengan monoterapi metformin atau AGI. Penggunaan metformin dan AGI sebagai FDC (*fix dosed combination*) memiliki banyak keuntungan seperti, mengurangi beban pil obat yang harus diminum pasien dan meningkatkan kepatuhan pasien meminum obat (Wang *et al*., 2013).

Senyawa mangiferin dari daun mangga yang memiliki efek antidiabetes melalui penghambatan enzim α-glukosidase dan α-amilase di usus memiliki kesamaan dengan mekanisme kerja obat konvensional akarbose yang sering digunakan. Sementara kurkumin dari rimpang kunyit yang memiliki aktivitas antidiabetes melalui penghambatan pembentukan glukosa di hati serta meningkatkan pengambilan glukosa di sel perifer juga memiliki kesamaan mekanisme dengan obat konvensional metformin. Berdasarkan aktivitas kedua senyawa alam tersebut yang menyerupai mekanisme kerja akarbose-metofrmin sebagai antidiabetes, maka kedua senyawa alam tersebut juga berpotensi untuk dikombinasikan sebagai terapi DM tipe 2.

Pemanfaatan kedua senyawa tersebut untuk terapi DM tipe 2 per oral memiliki tantangan dari sifat fisikokimianya. Mangiferin yang termasuk ke dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas 4 memiliki banyak tantangan untuk diformulasikan sebagai sediaan oral karena memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Bahkan, bioavailabilitas mangiferin hanya 1,2 % (Khurana *et al*., 2017). Sementara, kurkumin juga memiliki tantangan berupa bioavailabilitas dan kelarutan yang rendah di dalam air, mengalami degradasi dalam kondisi pH basa, penyerapan yang rendah, dan cepat dikeluarkan dari tubuh (Anand *et al*., 2007). Selain itu, jika digunakan per oral, kurkumin dapat mengalami *first pass metabolism* di hati dan intestinal, dimana kurkumin diubah menjadi metabolit yang inaktif. Hal ini menyebabkan kurkumin cepat dieliminasi

dari tubuh, sehingga pemberian per oral kurkumin menjadi tidak efektif (Edityaningrum, 2015).

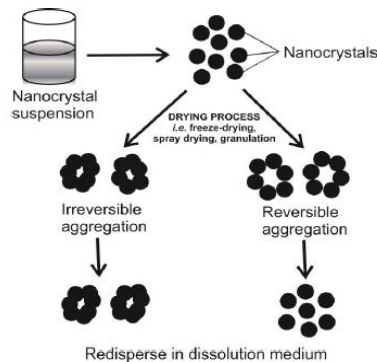
Maka dari itu dibutuhkan upaya untuk meningkatkan potensi dari kedua senyawa tersebut dengan meningkatkan stabilitas, bioavailabilitas, menggabungkan kedua senyawa agar diperoleh aktivitas sinergis, dan mengembangkan sistem penghantaran obat. Oleh karena itu, penulis menawarkan solusi dengan memformulasikan isolat mengiferin dan curcumin dari daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.) sebagai agen terapi DM tipe 2 dalam bentuk nanokristal yang selanjutnya disebut dalam karya tulis ini NMC (*Nanocrystal- Mangiferin&Curcumin*). Pemilihan formulasi nanokristal dimaksudkan untuk memperbaiki penghantaran kedua senyawa tersebut.

b. Formulasi NMC (*Nanocrystal- Mangiferin&Curcumin*)

Nanokristal didefinisikan sebagai teknologi yang memformulasikan senyawa obat dalam ukuran nanopartikel yaitu kecil dari 1000 nanometer yang terdiri bahan aktif obat tanpa bahan matriks pembawa dan berada dalam fase kristal (Junyaprasert & Morakul, 2015).

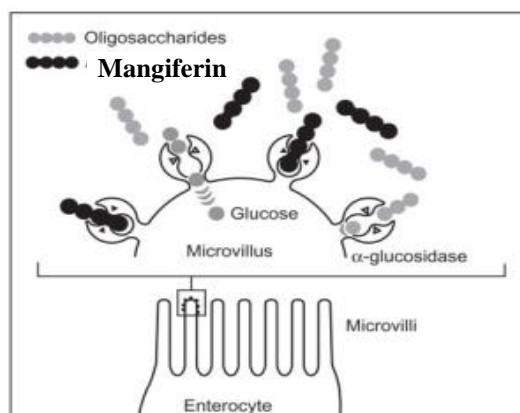
Dalam upaya menghasilkan produk akhir yang baik maka harus dipilih metode formulasi yang paling cocok dengan karakteristik dari sifat fisikokimia kedua senyawa tersebut. Maka dari itu metode yang digunakan dalam formulasi kurkumin dan mangiferin adalah *top down-high pressure homogenization* (homogenisasi tekanan tinggi). Prinsip metode ini adalah tekanan tinggi digunakan untuk mengurangi ukuran partikel API dalam media cair dengan surfaktan. Mekanisme utama pengurangan ukuran partikel dengan HPH adalah melalui kekuatan kavitasi, gaya geser, dan benturan (Chang *et al*., 2015). Homogenisasi bertekanan tinggi dalam industri farmasi telah membuktikan kemampuannya untuk membuat produk lebih stabil , serta dispersi bahan aktif yang lebih baik daripada yang telah dicapai dengan pengaduk konvensional (Dhankar, 2014).

Tahapan formulasi NMC kombinasi isolat mangiferin dan kurkumin dalam bentuk nanokristal :

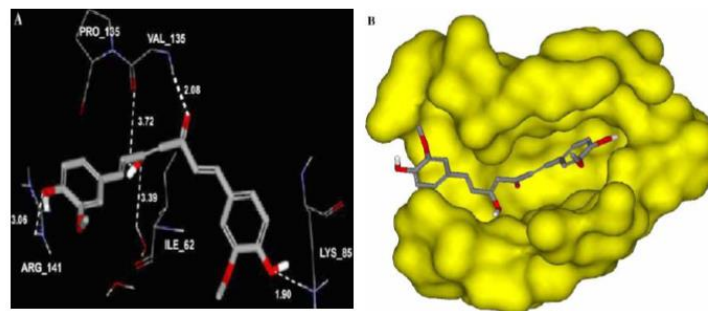
1. Melakukan isolasi senyawa mangiferin dari daun mangga (*Mangifera indica* L.) dan kurkumin dari rimpang kunyit (*Curcuma longa* L.).
2. Membuat medium pendispersi dengan melarutkan surfaktan PVA (*polyvinyl alcohol*), Na-CMC (*Carboxymethyl Cellulose Sodium*), dan SDS (*Carboxymethyl Cellulose Sodium*) ke dalam air (Rachmawati *et al*., 2012).
3. Serbuk mangiferin dan kurkumin dituang ke dalam medium yang telah disiapkan sebelumnya dengan menggunakan *magnetic stirring* selama 2 menit dalam keadaan tertutup dari udara (Rachmawati *et al*., 2012).
4. Masukkan suspensi ke dalam alat *homogenization* yang dijalankan dengan dua siklus pada tekanan 300 dan 500 bar, 1 siklus pada 1000 bar dan 20 siklus pada 1500 bar (Rachmawati *et al*., 2012).
5. Hasil akhir berupa nanosuspensi yang harus terlebih dahulu dilakukan karakterisasi sebagai berikut :
   a. Analisa ukuran partikel nanosuspensi kurkumin dan kurkumin yang diamati dengan menggunakan *Photon Correlation Spectroscopy* (PCS). PCS menghasilkan diameter rata-rata dari partikel dan *Polydispersity Index* (PDI).
   b. Zeta potensial diamati menggunakan *Zetasizer Nano ZS* untuk mengetahui sifat muatan dan kestabilan nanokristl.
   c. Morfologi nanopartikel, dapat diketahui bentuknya dengan Scanning Electron Microscopy (SEM).
6. Solidifikasi nanosuspensi menggunakan metode *spray-drying* dan *lyophilization*.
7. Hasil akhir berupa serbuk nanokristal yang dalam penggunaan klinisnya perlu dilakukan rekonstitusi.

Gambar 5. Solidifikasi Suspensi Nanokristal

c. Mekanisme NMC sebagai Agen Terapi DM Tipe 2

NMC diformulasikan dalam bentuk nanokristal yang memiliki kemampuan baik dalam mukoadesi terhadap mukosa saluran pencernaan usus sehingga mempengaruhi bioavailabilitas dari suatu obat. Selain itu, nanokristal juga menjadikan senyawa aktif menjadi lebih stabil terhadap kondisi basa di usus (Chang *et al*., 2015).

Mangiferin yang berasal dari daun mangga memiliki aktivitas sebagai anti-hiperglikemia yaitu melalui penghambatan enzim α-glukosidase dan α-amilase (gambar 5). Dalam penelitian in silico yang dilakukan Sekar *et al*., (2019), molekul mangiferin didoking dengan ligan protein α-glukosidase dan α-amilase menghasilkan energi ikatan mengiferin α-Glukosidase 07,4 kkal/mol dan Mangiferin α-Amilase -5,67 kkal/mol. Nilai tersebut menunjukkan aktivitas penghambatan yang potensial.

Gambar 5. Mekanime kerja Mangiferin menghambat α-glukosidase di usus

Sementara kurkumin memiliki beberapa aktivitas dalam terapi diabetes melitus yaitu; menstimulasi diferensiasi adiposit dan memperlihatkan aktivitas terhadap *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR-γ) (Sovia *et al*., 2011); menurunkan produksi glukosa di hati dengan mengaktivasi *adenosine monophosphate* (AMP) kinase dan menginhibisi aktivitas *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) (Sovia *et al*., 2011); menginduksi pengambilan glukosa pada sel target dengan mengatur *Glucose transporter*-2 (GLUT2), GLUT3, dan GLUT4 (Shome et al., 2016).

Selain itu, salah satu mekanisme kurkumin dalam terapi diabetes mellitus yang telah diteliti melalui simulasi docking molekular adalah kurkumin yang tepat berikatan dengan pocket dari enzim GSK-3 beta (glikogen sintase kinase-3 beta) seperti pada gambar 6. Enzim GSK-3 beta secara normal menghambat enzim glikogen sintase yang dibutuhkan dalam pembentukan glikogen dari glukosa melalui reaksi pospolirasi. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa kurkumin merupakan inhibitor potensial enzim GSK-3 beta sehingga akan meningkatkan sintesis glikogen di hati hewan percobaan (Mancia *et al*., 2017 dan Bustanji *et al*., 2009).

Gambar 7. Molekular docking dari kurkumin dan enzim GSK-3b

Dengan adanya kerja yang sinergis dan potensial dari mangiferin dan kurkumin, maka hal tersebut akan sangat berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah pada penderia DM tipe 2.

BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan sintesis yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Kombinasi isolat mangiferin dan kurkumin dari tumbuhan *Mangifera indica* L. dan *Curcuma longa* L. berpotensi dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2

2. Keunggulan formulasi nanokristal mangiferin dan kurkumin dalam sediaan NMC adalah meningkatkan nilai kelarutan jenuh zat, laju disolusi, bioavailabilitas, stabilitas dan meningkatkan daya melekat ke permukaan mukosa.

3. Kombinasi mangiferin dan kurkumin dalam bentuk nanokristal memberikan mekanisme yang sinergis sebagai terapi diabetes melitus tipe 2.

4.2 Rekomendasi

Berdasarkan hasil analisis dan sintesis serta kesimpulan diatas, maka beberapa saran yang dapat disampaikan adalah sebagai berikut :

1. Gagasan pembuatan NMC sangat direkomendasikan untuk diteliti dan dikembangkan lebih lanjut karena permasalahan DM tipe 2 merupakan masalah kesehatan dengan tingkat prevalensi yang tinggi.

2. Perlu uji coba lebih lanjut mengenai optimasi dosis yang tepat agar NMC dapat memberikan respon yang efektif dan aman.

3. Perlu dilakukan penelitian dan pengkajian lebih lanjut mengenai formulasi NMC yang efektif dan sesuai dengan kepuasan konsumen di pasaran.

Daftar Pustaka

Adisakwattana, S., Lerdsuwankij, O., *et al*. 2011. *Inhibitory Activity of Cinnamon Bark Species and Their Combination Effect with Acarbose Against Intestinal Alpha Glucosidase and Pancreatic Alpha Amylase*. Springer 66: 143-148.

Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. 2007. *Bioavailability f Curcumin: Problems and Promises.* Molecular Pharmaceutics: 4(6): 807–818.

Araujo, CAC., LL Leon, 2001. *Biological Activities of Curcuma longa L.* Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro: 96(5): 723-728.

Artanti, P., Masdar, H., Rosdiana, D. 2015. *Angka Kejadian Diabetes Mellitus Tidak Terdiagnosis pada Masyarakat Pekanbaru.* Jom FK: 2(2).

Buraerah, Hakim. 2010. *Analisis Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2 di Puskesmas Tanrutedong, Sidenreg Rappan*. Jurnal Ilmiah Nasional.

Bustanji, Y., Taha, M.O., Almasri, I.M., *et al*. 2009. *Inhibition of Glycogen Synthase Kinase by Curcumin: Investigation by Simulated Molecular Docking and Subsequent In Vitro/In Vivo Evaluation*. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry: 24(3): 771–778.

Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. 2008. *Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for The Prevention and Management of Diabetes in Canada*. Can J Diabetes: 32: S1–201.

Chang, T.L., Zhang, H., Liang, D. 2015. *Nanocrystal Technology for Drug Formulation and Delivery*. Front. Chem. Sci. Eng: 9(1): 1–14.

Chuengsamarn, S., Rattaamongkolgul, S., Leuchapudiporn, R. 2012. *Curcumin Extract for Prevention of Type 2 Diabetes.* Diabetes Care: 35: 2121-2127.

Dabhi AS, Bhatt NR, Shah MJ. 2013. *Voglibose: an Alpha Glucosidase Inhibitor*. J Clin Diagn Res. 7: 3023–3027. doi: 10.7860/JCDR/2013/6373.3838.

Dhankar, P. 2014. *Homegenization Fundamentals*. IOSRJEN: 4(5): 1-8.

Dinesh MR, Ravishankar KV, Nischita P. 2015. *Exploration, Characterization and Phylogenic Studies in Wild Mangifera indica Relativ*es. American Journal of of Plant Sciences 6:2151-2160.

Depkes. 2016. *Menkes*: *Mari Kita Cegah Diabetes Dengan CERDIK*. http://www.depkes.go.id/article/view/16040700002/menkes-mari-kita-cegah-diabetes-dengan-cerdik.html. [sitasi 8 Februari 2019].

Dipiro, J.T., Robert, L.T., Gary, C.Y. 2005. *Pharmacotherapy A Pathophysiology Approach*. New York: McGraw-Hill Companies, Inc: 1333-1352.

Edityaningrum, C.A., Heni R. 2015. *Peningkatan Stabilitas Kurkumin Melalui Pembentukan Kompleks Kurkumin β-Siklodekstrin Nanopartikel dalam Bentuk Gel*. Pharmaciana: 5(1): 53-60.

Holt G. I. 2004. *Diagnosis, Epidemiology And Pathogenesis Of Diabetes Mellitus An Update For Psychiatrists*. Br. J. Psychiatry. 184: s55- s63.

Hsieh, P.C., Huang, G.J., et al. 2010. *Activities Of Antioxidant. Alpha Glucosidase Inhibitors and Aldose Reductase Inhibitors of The Aquaeous Extracts of Four Flemingia Species in Taiwan.* Bot. Stud: 51: 293-302.

International Diabetes Federation. 2012. *Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes.* Accessed on 09.08.18 At www.idf.org/sites/default/files/idfGuideline-for-Type-2-Diabetes.Pdf.

International Diabetes Federation. 2013. *Diabetes Atlas: Impact on The Individual*, [pdf], Tersedia di:http://da3.diabetesatlas.org/index 68fc. Html, [sitasi 8 Agustus 2018].

International Diabetes Federation. 2018. *IDF Western Pacific Members : Indonesia*. https://www.idf.org/our-network/regions-members/western-pacific/members/104-indonesia.html [sitasi 8 Agustus 2018].

Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., *et al*. 2012. *Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of The American Diabetes Association (ADA) and The European Association for The Study of Diabetes (EASD).* Diabetologia: 55: 1577–96.

Jean, C. 2014. *Global Diabetes Plan at A Glance*. International Diabets Federation (IDF). Belgium..

Junyaprasert, V. B., & Morakul, B. 2015 . *Nanocrystals for Enhancement of Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs.* Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*: 10*(1): 13-23.

Jutiviboonsuk A dan Sardsaengjun C. 2010. *Mangiferin in leaves of three thai manggo (Mangifera indica L.) varieties*. IJPS. Vol 6(3):122-129.

Kaku, Kohei, 2010. *Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy.* Journal of the Japan Medical Association: 138(1): 41-46.

Kasper, D.L., Hauser, S.L., Jameson J.L., *et al*. 2015. *Harrison's: Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill.

Keck, C., Kobierski, S., Mauludin, R., & Muller, R. 2013. *Novel Top-Down Technologies: Effective Production of Ultra Fine Drug Nanocrystals. Dalam D. Douroumis, & A. Fahr, Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs.* Chichester: John Wiley & Sons: 247-263.

Khurana RK, Ranjot K, Manninder K et al., 2017. *Exploring and validating physicochemical properties of mangiferin through GastroPlus® software*. Future Sci. OA (2017), 3(1) FSO167.

Kulkarni MK dan Rathod VK. 2018. *Exploring the potential of Mangifera indica leaves extract versus mangiferin for therapeutic application*. Agriculture and Natural Resources. 52(2).

Mancia, S.R., Trujillo, J., Chaverri, J.P. 2017. *Utility of Curcumin for The Treatment of Diabetes Mellitus: Evidence from Preclinical and Clinical Studies*. Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*:* 1-13.

Mathalaimutoo A, Wilar G dan Wardoyo MM. 2012. *Aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun mangga bapang (Mangifera indica L. Var. Bapang) pada tikus galur wistar yang diinduksi aloksan*. Jurnal unpad; 1(1)

Monnier, L., Colette, C., Dunseath, G.J., Owens, D.R. 2007. *The Loss of Postprandial Glycemic Control Precedes Stepwise Deterioration of Fasting with Worsening Diabetes*. Diab Care: 30: 263–9.

Rachmawati, H., Shaal, L.A., Muller, R.H., Keck, C.M. 2012. *Development of Curcumin Nanocrystal: Physical Aspects.* Journal of Pharmaceutical Sciences: 102(1): 204-214.

Riwu, M., Subarnas, A., Lestari, K. 2015. Korelasi Faktor Usia, Cara Minum, aan Dosis Obat Metformin terhadap Risiko Efek Samping pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*: 4(3): 151-161.

Sabale, P.,Arjun M., Vidya S., 2013. *Curcuma longa Linn. A Phytochemical and Phytopharmacological Review.* Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry: *5(2): 59-68*.

Samadarsi R dan Debjani D. 2018. *Design and characterization of mangiferin nanoparticles for oral delivery*. Journal of Food Engineering.

Sekar V, Chakrabotary S, Mani S et al., 2019. *Mangiferin from Mangifera indica fruits reduces post-prandial glucose level by inhibiting α-glucosidase and α-amylase activity*. South African Journal of Botany 120 (2019) 129–134

Shome, S., Talukdar, A.D., *et al*., 2016. *Curcumin as Potential Therapeutic Natural Product: Ananobiotechnological Perspective.* Journal of Pharmacy and Pharmacology: 68: 1481–1500.

Singh SK, Sharma VK, Kumar Y. 2009. *Phytochemical and pharmacological investigations on mangiferin*. Herba Poloinca. Vol 55 (1):127-139

Sovia, E., Sukandar, E.Y., Sigit, J.I., Sasongko, L.D. 2011. *Efek Rimpang Kunyit (Curcuma longa L.) dan Bawang Putih (Allium sativum L.) terhadap Sensitivitas Insulin pada Tikus Galur Wistar.* MKB: 43(4): 153-159.

Sudha, P., Zinjarde, S. S., Bhargava, S. Y., dan Kumar, A. R. 2011. *Potent α-Amilase Inhibitory Activity of India Ayuvedic Medicinal Plants.* BMC Compelentary and Alternative Medicine: 44: 2278-2282.

Stoilova I, Gargova S, Stoyanova A, Ho L. 2005. *Antimicrobial and antioxidant activity of the polyphenol mangiferin*. Herbal Polonica. Vol. 51: 37-44.

Sukara E dan Tobing ISL. 2010. *Industri Berbasis Keanekaragaman Hayati Masa Depan Indonesia*.Vis Vitalis: 1(2): 1-12.

Syah MI, Suwender dan Mulqie. 2015. *Uji aktivitas antidiabetes ekstrak etanol daun mangga aromanis (Mangifera indica L.) pada mencit swiss webster jantan dengan metode toleransi gula*. Prosiding Penelitian SpeSIA Unisba. Vol 13: 297-303.

Taylor, G., 2015. *Turmeric Chapter 1: Therapeutic Actions and Toxicity*. Nova Science Publishers: 2.

Trina, Fitnawati, dan Sofiyanti N. 2014. *Identifikasi Tumbuhan Antidiabetes Berdasarkan Analisis Kuantitatif Asam Tanat.* JOM FMIPAL 1(2): 409-416.

Van de Laar FA1. 2008. *Alpha-Glucosidase Inhibitors in The Early Treatment of Type 2 Diabetes*. Vasc Health Risk Manag: 4: 1189-95.

Wang, J.S., Huang, C.N., Hung, Y.J., et al. 2013. *Acarbose Plus Metformin Fixed-Dose Combination Outperforms Acarbose Monotherapy For Type 2 Diabetes.* DIAB: 5833: 9.

WHO. 2017. *Diabetes*. http://www.who.int/diabetes/en/ [sitasi 8 Februari 2019].

World Health Organisation. 2006. *Diabetes mellitus : Report of a WHO Study Group. World Health Organisation.* Geneva – Switzerland: S5 – 36.

Yadav, R.P., Gaur T. 2017. *Versatility Of Turmeric: A Review The Golden Spice Of Life*. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry: 6(1): 41-46.

Yuhao, L., Suping, W., Bhavani, P., Gang, P., George, Q. L., Johji Y., et al. 2005. *Punica Granatum Flower Extract, A Potent A-Glukosidase Inhibitor, Improves Postpradial Hyperglycemia in Ucker Diabetic Fatty Rats*. Journal of Ethnopharmacology: 99: 239-244.